



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2010/2011

Joana Francisca Vieira da Rocha

A importância do controlo dos níveis séricos de fósforo  
nos doentes com doença renal crónica pré-diálise.

**Abril, 2011**

FMUP

Joana Francisca Vieira da Rocha

A importância do controlo dos níveis séricos de fósforo  
nos doentes com doença renal crónica pré-diálise.

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Nefrologia**

**Trabalho efectuado sob a Orientação de:**

**Professor Doutor João Miguel Machado Dória Frazão**

**Elaborado segundo as Normas de Publicação de “ARQUIVOS DE MEDICINA”**

**Abril, 2011**

**FMUP**

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

2010/2011

**Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"**

**Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO**

**Nome:** Joana Francisca Vieira da Rocha

**Endereço electrónico:** med05215@med.up.pt

**Telemóvel:** 914118060

**Número do Bilhete de Identidade:** 13248579

**Título da Monografia:**

A importância do controlo dos níveis séricos de fósforo nos doentes com doença renal crónica pré-díalise

**Orientador:**

Professor Doutor João Miguel Machado Dória Frazão

**Ano de conclusão:** 2011

**Designação da área do projecto:**

Nefrologia

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/04/2011

Assinatura: Joana Francisca Vieira da Rocha

**Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"**

Eu, Joana Francisca Vieira da Rocha, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801215, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/04/2011

Assinatura: Joana Francisca Vieira da Rocha



# **A IMPORTÂNCIA DO CONTROLO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE FÓSFORO NOS DOENTES COM DOENÇA RENAL CRÓNICA PRÉ-DIÁLISE**

Autora: Rocha, Joana Francisca Vieira da

Filiação Institucional: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Joana Francisca Vieira da Rocha

Rua da Quinta Nova, n.º 314, Vermoim

4470-358 MAIA

Telemóvel: 914118060

E-mail: med05215@med.up.pt

Agradecimentos:

Agradeço ao Professor Doutor João Miguel Machado Dória Frazão pela dedicação com que encarou este projecto, pela paciência para esclarecer as minhas dúvidas, pelas críticas construtivas, pela ajuda nas várias dificuldades encontradas, pela disponibilização dos artigos científicos (aos quais não teria acesso de outra forma) e pela boa disposição e ânimo que me transmitiu nas diversas reuniões.

Resumo em Português: 248 palavras.

Resumo em Inglês (Abstract): 235 palavras.

Texto principal: 4815 palavras.

## RESUMO

Estima-se que a prevalência da hiperfosfatemia seja de 40%, 20% e 10% para taxas de filtração glomerular (TFG) inferior a 20, entre 29-20 e 39-30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, respectivamente. Este trabalho revê a literatura de modo a conhecer a patogénese das alterações do metabolismo mineral-ósseo, identificar as consequências clínicas da hiperfosfatemia (nomeadamente na morbilidade e mortalidade) e compreender a importância do controlo dos níveis séricos de fósforo nos doentes com doença renal crónica (DRC) pré-diálise. Existem poucos estudos que avaliem o impacto das alterações do metabolismo mineral nos doentes que ainda não se encontram em diálise. O aumento do factor de crescimento dos fibroblastos 23 (FGF23) e o hiperparatireoidismo são responsáveis por manter os níveis plasmáticos de fósforo dentro dos valores normais até que a TFG atinja 25-40 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, verificando-se que o aumento do FGF23 é mais precoce do que a hiperfosfatemia. O FGF23 agrava a deficiência de calcitriol, podendo ser um factor central na patogénese do hiperparatireoidismo secundário. Nos estadios 3-5 da DRC, a frequência de calcificações cardiovasculares é de 47-83%. O aumento de “outcomes” adversos associados à calcificação da artéria coronária (CAC) tem sido demonstrado em doentes que não realizam diálise. O fósforo parece acelerar o desenvolvimento e a progressão da CAC. Ainda não existem estudos prospectivos que mostrem um efeito benéfico na morbilidade e mortalidade do controlo de fósforo para níveis séricos específicos, mas vários estudos têm proposto um controlo dos níveis de fósforo desde estadios precoces na DRC, de forma a melhorar o prognóstico destes doentes.

Palavras-chave: fósforo, hiperfosfatemia, doença renal crónica, pré-diálise, FGF23

## ABSTRACT

It is estimated that the prevalence of hyperphosphatemia is 40%, 20% and 10% for glomerular filtration rate (GFR) below 20, between 29-20 and 39-30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, respectively. This paper aims to review the literature in order to know the pathogenesis of bone mineral metabolism changes, identify the clinical consequences of hyperphosphatemia (especially in morbidity and mortality) as well as to understand the importance of controlling serum phosphorus levels in patients with chronic renal disease (CKD) in predialysis stage. There are few studies assessing the impact of mineral metabolism disorders in patients who are not yet on dialysis. The increase of FGF23 and the hyperparathyroidism are responsible for keeping the plasma levels of phosphorus within the normal range until the GFR reaches between 25-40 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, verifying that increased FGF23 occurs earlier than hyperphosphatemia. FGF23 worsens calcitriol deficiency and may be a central factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. In stages 3-5 of CKD, the frequency of cardiovascular calcification is 47-83%. The rise of adverse "outcomes" associated with coronary arterial calcification (CAC) has been demonstrated in patients that do not perform dialysis. Phosphorus seems to accelerate the development and progression of CAC. Although there are no prospective studies showing a beneficial effect on morbidity and mortality with the control to specific serum phosphorus levels, several studies have suggested that phosphorus levels should be controlled since very early stages in the CKD in order to improve the prognosis.

Key-words: phosphorus, hyperphosphatemia, chronic kidney disease, predialysis, FGF23

## INTRODUÇÃO

A maior parte (90%) do fósforo do nosso organismo encontra-se no esqueleto ósseo, e apenas uma pequena parte se distribui ao espaço intracelular (9,95%), espaço intersticial (0,045%) e plasma (0,005%). Num indivíduo saudável, o valor sérico do fósforo pode variar entre 2,5 e 4,5 mg/dl (0,85 e 1,45 mmol/L). Uma vez que diariamente ingerimos aproximadamente 1400 mg de fósforo, 490 mg são excretados nas fezes e 910 mg são eliminados pelo rim para que a homeostasia deste elemento ocorra.

Em condições normais, 12% da carga de fósforo filtrada pelo rim é excretada. A paratormona (PTH) e o factor de crescimento dos fibroblastos 23 (FGF23), ao inibirem a reabsorção tubular, levam a que apenas 88% do fósforo filtrado seja reabsorvido.

A doença renal crónica (DRC) define-se como uma patologia em que há redução progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG) com evolução igual ou superior a 3 meses.

A classificação da DRC consiste em 5 estadios, de acordo com a TFG. Assim, o estadio 1 corresponde a  $TGF \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , o estadio 2 a TFG entre 89 e 60  $\text{ml/min/1,73m}^2$ , o estadio 3 a TFG entre 59 e 30  $\text{ml/min/1,73m}^2$ , o estadio 4 a TFG entre 29 e 15  $\text{ml/min/1,73m}^2$  e o estadio 5 corresponde a  $TGF < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ .(1)

Calcula-se que 5-10% da população Mundial tenha DRC e a incidência continuará a aumentar em todo o mundo.(2) Estima-se que 25% dos doentes com DRC precoce morre antes de chegar à fase terminal da doença.(3) As doenças cardiovasculares são responsáveis por 40-50% das mortes dos doentes com DRC, sendo que os doentes têm maior risco de morte por doença cardiovascular do que falência renal, de acordo com o United States Renal Data System de 2007.

Os doentes com DRC, qualquer que seja o estadio, têm risco acrescido de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Este maior risco de morbilidade e mortalidade resulta da combinação de factores de risco tradicionais (como por exemplo diabetes mellitus, hipertensão arterial e dislipidemia) com outros factores de risco, nomeadamente o stress oxidativo, a microinflamação e a desregulação do metabolismo fosfocálcio.(4-6)



Como se verá mais adiante, a hiperfosfatemia, o hiperparatireoidismo e a deficiência de vitamina D, que ocorrem com o avançar da doença renal, estão independentemente associados com a morbidade e mortalidade cardiovascular na DRC.(7-9)

No Study to Evaluate Early Kidney Disease (SEEK), um estudo transversal onde se estudaram 1814 doentes em estádios 3-5 da DRC, a prevalência da hiperfosfatemia encontrada foi 40%, 20% e 10% para TFG inferior a 20, entre 29-20 e entre 39-30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, respectivamente.(10) Para TFG superiores a 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, a prevalência de hiperfosfatemia é baixa.(10)

Este trabalho visa rever a informação da literatura de forma a conhecer a patogénese das alterações do metabolismo mineral, bem como identificar as consequências clínicas da hiperfosfatemia (nomeadamente o seu impacto na morbidade e mortalidade) nos doentes com doença renal crónica em estádios pré-diálise, para que se possa avaliar e compreender a importância do controlo dos níveis séricos de fósforo nesta população de doentes. Para o efeito, foram pesquisados artigos científicos nas bases de dados Pubmed e Science Direct.

## FISIOPATOLOGIA DAS ALTERAÇÕES DO METABOLISMO MINERAL NA DRC

As alterações do metabolismo mineral e os distúrbios ósseos estão associados a um aumento da morbidade e mortalidade nos doentes em diálise, mas existem poucos estudos que avaliem o impacto destas alterações nos doentes que ainda não se encontram em diálise.(5, 11, 12)

Em poucos anos, a descoberta e caracterização do FGF23 acarretou uma alteração profunda do conhecimento das alterações do metabolismo mineral na DRC. De acordo com a evidência actual, o FGF23 parece ser o evento iniciador das alterações do metabolismo mineral ósseo.(13-16)

O FGF23 é uma proteína sintetizada e secretada pelos osteoblastos e osteócitos que, recentemente, foi apontado como um potente regulador dos níveis séricos de fósforo e vitamina D. Foi descoberta quando se estudavam as fosfatonas envolvidas nos distúrbios hipofosfatémicos, como a osteomalácia induzida por tumores, a hipofosfatemia ligada ao cromossoma X, o raquitismo hipofosfatémico autossómico dominante e a displasia fibrótica.(17-19) A responsabilidade do FGF23 nestas patologias hipofosfatémicas foi demonstrada através de estudos genéticos.(17-22)

Os estímulos conhecidos para o aumento da secreção de FGF23 são a sobrecarga de fósforo e o aumento dos níveis de calcitriol, quer em indivíduos saudáveis, quer na DRC.(13, 23-26) Pensa-se que o nível sérico de cálcio também poderá ter um papel regulador do FGF23.(11)

O FGF23 induz a excreção renal de fósforo através da inibição do co-transportador sódio-fósforo (Na-Pi) tipos 2a e 2c do túbulo proximal, isto é, inibindo a reabsorção proximal de fósforo.(27-30) O FGF23 também é um inibidor da transcrição de PTH. Para além disto, o FGF23 reduz os níveis circulantes de calcitriol através da inibição da enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase renal e da estimulação da 24-hidroxilase (enzima responsável pela reacção inicial do catabolismo da vitamina D).(27) Estes efeitos são dependentes da presença de uma proteína, o klotho, que é altamente expresso nos rins e nas glândulas paratiróides e actua como um co-receptor para o FGF23, aumentando significativamente a afinidade do FGF23 para os receptores ubíquos do FGF.(21, 27, 29, 31-36) Estudos fisiológicos em indivíduos saudáveis confirmaram estes dados, tal como os dados provenientes de indivíduos com mutações inactivadoras de FGF23 ou klotho.(23, 24, 26, 37, 38) Contudo, não se sabe como a carga de fósforo é reconhecida nem como é traduzida num sinal para os osteócitos sintetizarem FGF23.(39) No

entanto, sabe-se que os níveis de FGF23 não se alteraram após intervenções não dietéticas que aumentam os níveis de fósforo (como, por exemplo, a infusão intravenosa de fósforo ou após orquidectomia).(40, 41) Para além disto, doentes com hiperparatiroidismo primário e doentes com DRC em estadios pré-diálise a fazer cinacalcet (um calcimimético) manifestaram hiperfosfatemia persistente, sugerindo que o FGF23 isoladamente é incapaz de manter os níveis de fósforo dentro dos valores de referência.(39, 42, 43) Assim, procura-se estudar como é que o fósforo é reconhecido e qual é o mecanismo que o FGF23 regula primariamente (se o fósforo sérico, as concentrações de fósforo perto dos osteócitos, o balanço de fósforo, o metabolismo ósseo ou os níveis de calcitriol).(39)

É provável que o FGF23 e a PTH partilhem uma ansa endócrina de “*feedback*” negativo mas esta teoria ainda não está provada.(39) Sabe-se que o FGF23 inibe a PTH mas desconhece-se se a PTH estimula directamente a síntese de FGF23 ou se o faz indirectamente através da indução do calcitriol.(33, 39) Um estudo recente com doentes em diálise mostrou que os doentes apresentavam níveis de FGF23 significativamente elevados e níveis de calcitriol normais após a infusão intravenosa de PTH, sugerindo que o efeito indutor da PTH sobre o FGF23 é directo.(44) No entanto são necessários mais estudos para melhor esclarecimento. O aumento dos níveis do FGF23 precede a subida dos níveis de PTH.(45) Nos doentes com aumento de ambas as hormonas, a excreção fraccional de fosfato ( $\text{Fe}_{\text{PO}_4}$ ) é superior quando comparada com o que ocorre quando apenas uma das hormonas está aumentada, o que sugere que o FGF23 e a PTH actuam sinergicamente na indução da excreção renal de fósforo.(45) O FGF23, ao inibir a síntese de PTH, vai diminuir a síntese de calcitriol e reduzir a inibição da  $1\alpha$ -hidroxilase renal mediadas pela PTH.(45) Este mecanismo pode tornar-se obsoleto na DRC avançada devido à “downregulation” do complexo receptor klotho-receptor 1c do FGF.(46)

À medida que a TFG diminui, os níveis plasmáticos de FGF23 aumentam.(13) Gutiérrez *et al* mostraram, num estudo transversal, que na DRC os níveis de FGF23 aumentam precocemente, muito antes do aparecimento da hiperfosfatemia (tabela 1).(13) Assim, desde os primeiros estadios da doença, se verifica aumento dos níveis de FGF23 e da PTH, numa tentativa de corrigir a tendência para a hiperfosfatemia e hipocalcemia (tabela 1).(13) Deste modo, o aumento do FGF23 e o hiperparatiroidismo são responsáveis por manter o balanço do fósforo e os seus níveis plasmáticos

dentro dos valores normais até que a TFG atinja entre 25 a 40 ml/min.(10, 47). O estudo mostrou que a hiperfosfatemia está presente em 12% dos doentes com DRC, todos eles com TFG inferior a 30ml/min (tabela 1).(13) Observou-se, no entanto, que o FGF23 subia precocemente na doença, ainda antes do desenvolvimento de hiperfosfatemia. Estes dados são apoiados por outros estudos publicados, nomeadamente o estudo de Hasegawa *et al.*(14) O estímulo para a secreção de FGF23 na ausência de hiperfosfatemia ainda não é conhecido.

Este estudo concluiu que a secreção desta proteína está independentemente associada ao incremento de fósforo sérico, ao aumento da  $Fe_{PO_4}$  e ao défice de calcitriol. Contudo, Evenepoel *et al* demonstraram que, ao contrário do que acontecia com a PTH, o FGF23 não estava independentemente associado à  $Fe_{PO_4}$ . Isto poderá ser explicado pelo facto da  $Fe_{PO_4}$  ter sido avaliada em 24 horas, o que reflecte mais a exposição dietética da  $Fe_{PO_4}$  do que a excreção fraccional rápida/instantânea (o FGF23 é um regulador agudo da carga de fósforo ingerido, ao contrário da PTH).(45, 48, 49)

Outra conclusão do estudo de Gutiérrez *et al* foi que o aumento de FGF23 é o factor independente mais preditor da diminuição dos níveis de calcitriol. Esta associação mostrou-se independente das reservas de 25-hidroxivitamina  $D_3$  ( $25(OH)D_3$ ), níveis séricos de fósforo e grau de disfunção renal, concluindo que a inibição funcional da  $\alpha 1$ -hidroxilase pelo FGF23 é um factor mais significativo para o nível de calcitriol do que a hiperfosfatemia e a TFG.(13) Assim, o FGF23 contribui para a manutenção dos níveis de fósforo nos estadios pré-diálise da DRC mas agrava a deficiência de calcitriol, podendo ser um factor central na patogénese do hiperparatiroidismo secundário (HPTS).(13)

O calcitriol ( $1,25(OH)_2 D$ ) é a forma activa da vitamina D, e actua inibindo a PTH e estimulando a secreção de FGF23.(45) O calcitriol estimula o co-transportador de Na-Pi na parede intestinal.(50)

Na DRC, a hiperfosfatemia e a hipocalcemia ocorrem em estadios avançados, enquanto que o défice de calcitriol é um fenómeno mais precoce.(51, 52) Isto sugere que a deficiência de calcitriol é um mecanismo inicial do HPTS e que não ocorre apenas como resposta à hiperfosfatemia e à deficiência de  $\alpha 1$ -hidroxilase renal consequente à diminuição da massa renal da DRC, já que os níveis de calcitriol diminuem enquanto há massa renal suficiente e a hiperfosfatemia é mais prevalente na

fase terminal da DRC.(51-55) Os resultados do estudo de Gutierrez *et al* sugerem que o aumento precoce do FGF23 tem um papel central no desenvolvimento da deficiência de calcitriol na DRC, tendo sido demonstrada uma associação inversa independente entre o FGF23 e o calcitriol em doentes com TFG >30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Estes resultados são apoiados por estudos em animais e estudos “*in vitro*” que demonstram que o FGF23 inibe directamente a  $\alpha$ 1-hidroxilase.(14, 25, 28) A inibição da  $\alpha$ 1-hidroxilase pelo FGF23 parece ser superior ao efeito estimulador exercido pela PTH.(13, 16, 56) Estes dados são apoiados por estudos que mostram que, após o transplante renal, a hipofosfatemia e o atraso da recuperação dos níveis de calcitriol se devem ao excesso de FGF23, mesmo na presença de níveis altos de PTH.(57, 58) O calcitriol varia na mesma direcção que a TFG.(45) Na DRC, com a diminuição da TFG, a redução do calcitriol vai comprometer a absorção intestinal de cálcio, o que pode contribuir para a hipocalciúria que ocorre desde estadios precoces nestes doentes.(45, 59)

Na DRC a hiperfosfatemia, a hipocalcemia e o declínio progressivo dos níveis de calcitriol estimulam a proliferação das glândulas paratiróides e induzem a secreção de PTH. Esta hormona actua no sentido de aumentar a reabsorção renal de cálcio e a excreção tubular de fósforo, pois inibe o co-transportador Na-Pi do túbulo contornado principal (através da inibição da transcrição do ácido ribonucleico mensageiro (ARNm) deste co-transportador e ainda pela indução da endocitose dos co-transportadores previamente sintetizados).(30) A PTH também tem como função estimular a reabsorção óssea (com a consequente libertação de fósforo e cálcio para o plasma) e estimular a síntese de calcitriol no rim (aumentando, assim, a absorção gastrointestinal de cálcio e fósforo). O calcitriol, por seu turno, aumenta a acção da PTH na reabsorção óssea e na excreção renal de fósforo (mas na DRC a síntese de calcitriol está comprometida pela hiperfosfatemia e pela redução da massa renal).

Na DRC os mecanismos compensatórios não são suficientes para normalizar os níveis de fósforo, cálcio e calcitriol, o que leva à estimulação contínua de PTH, dando origem ao HPTS da DRC. (53, 60)

A estimulação da secreção de PTH tem início em fases precoces da doença, quando os níveis séricos de cálcio e fósforo são normais, e é tanto mais pronunciada quanto maior for a deterioração

renal.(2, 13, 45, 61, 62) No SEEK, a prevalência de hiperparatireoidismo para TFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> foi de 60%.

Vários estudos têm dado suporte ao novo paradigma da patogênese do HPTS, segundo o qual a diminuição da capacidade de excreção de fósforo é a principal anomalia desencadeante desta patologia.(13, 45) Este novo paradigma opõe-se à hipótese “*trade-off*” dos últimos 25 anos, na qual os baixos níveis de calcitriol eram os responsáveis pelo aumento da síntese da PTH, sendo o hiperparatireoidismo o preço a pagar para se prevenir a hiperfosfatemia e a hipocalcemia.(63) Evenepoel *et al*, num estudo transversal observacional com 125 doentes em estádios 1, 2 e 3 da DRC, mostraram que a prevalência de HPTS era de 9,7%, sendo um valor inferior ao documentado previamente.(10, 45) Este estudo mostrou que, apesar dos níveis de fósforo se manterem sempre dentro do intervalo de valores de referência, os níveis de fósforo estavam inversamente relacionados com a TFG nestes estádios precoces, apesar do recrutamento de mecanismos compensatórios fosfatúricos, embora a associação só tenha sido estatisticamente significativa para TFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.(45) Esta relação também foi demonstrada noutros estudos.(64, 65)

Oliveira *et al*, num estudo de 6 semanas, com 40 doentes normofosfatémicos, não diabéticos e com DRC estádios 3 e 4, mostraram que o uso de um captador de fósforo para diminuir a absorção intestinal de fósforo induziu uma redução dos níveis de PTH e FGF23. Estes resultados confirmaram o efeito benéfico que a prescrição precoce destes fármacos tem sobre o controlo dos níveis plasmáticos de PTH e FGF23 na DRC.(11)

Um dado interessante é que a diminuição da ingestão de fósforo como estratégia terapêutica para a correcção da deficiência de calcitriol e do HPTS na DRC tem sido abandonada, apesar dos estudos publicados sugerirem benefícios na mineralização óssea e na progressão da DRC.(66-68)

Por outro lado, os estudos realizados fornecem evidência para suportar a criação de estratégias que reduzam o FGF23 como terapêutica de aumento da vitamina D, permitindo a prevenção primária do HPTS.(69)

Existe uma associação inversa exponencial entre a Fe<sub>PO4</sub> e a TFG que se acentua quando a TFG é inferior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (tabela 1), o que prova que os mecanismos compensatórios de excreção de fósforo estão presentes em estádios precoces da doença renal.(13) Numa fase mais avançada, o rim

perde a capacidade de aumentar a excreção de fósforo e, apesar dos valores altos de FGF23 e  $\text{FePO}_4$ , o doente desenvolve hiperfosfatemia.(13)

Os estudos publicados poderão contribuir para a alteração de atitudes diagnósticas e terapêuticas. Por exemplo, o aumento de FGF23 provavelmente é o biomarcador mais sensível dos distúrbios do metabolismo do fósforo na DRC precoce (e é, certamente, um marcador mais sensível que a hiperfosfatemia).(69)



## HIPERFOSFATEMIA E CALCIFICAÇÃO VASCULAR NA DRC

As principais consequências da hiperfosfatemia nos indivíduos com DRC em estádios pré-diálise são as calcificações vasculares (com o consequente aumento da morbidade e mortalidade), a progressão do HPTS e o agravamento da DRC. (7, 64, 70, 71)

Nos estádios 3 a 5 da DRC, a frequência de calcificações cardiovasculares é de 47-83%. (2) A prevalência de calcificação vascular é muito superior nos doentes com DRC (em diálise e estádios pré-diálise) em comparação com os indivíduos com função renal normal. (72-74) Por exemplo, a calcificação da artéria coronária (CAC) é mais frequente nos doentes com doença renal do que nos indivíduos com doença coronária estabelecida mas com função renal normal. (72, 75) Blacher *et al* avaliaram a relação entre diversos parâmetros arteriais (como por exemplo a calcificação, a rigidez, o diâmetro e a distensibilidade arteriais) e a mortalidade por todas as causas e por causas cardiovasculares, em 110 doentes com DRC terminal em diálise, seguidos, em média, durante 53 meses. (6) O grupo encontrou uma forte relação entre a presença e a extensão de calcificação arterial (usando uma classificação semi-quantitativa) e a mortalidade por todas as causas e por causas cardiovasculares. (6) Neste estudo, a sobrevida ao fim de quase 80 meses em doentes com nível 4 de calcificação era inferior a 25%, enquanto que os que não tinham calcificações ou os que tinham nível 1 apresentavam taxa de sobrevivência superior a 75%. (6)

Recentemente, a severidade da CAC à data do início de hemodiálise foi confirmado como sendo um importante preditor da sobrevida a longo prazo. (76)

Keith *et al* mostraram num grande “cohort” que a taxa de mortalidade aos 5 anos nos estádios 2, 3 e 4 da DRC era de 19.5%, 24.3% e 45.7%, respectivamente. (77) Alguns estudos já mostraram a elevada prevalência de calcificações cardiovasculares em doentes pré-diálise. (73, 78) O aumento de “outcomes” adversos associados à CAC também tem sido demonstrado em populações de doentes que não realizam diálise (74, 79)

Num estudo prospectivo com 117 doentes em estádios 2-5 sem diálise, a CAC foi quantificada por tomografia computadorizada e registou-se a ocorrência de eventos cardiovasculares (enfarte agudo do miocárdio, angina de peito, arritmias, pressão arterial descontrolada, acidente vascular isquémico e

insuficiência cardíaca), bem como a frequência de internamentos e óbitos, num seguimento de 24 meses (tabela 2).(74) Este estudo confirmou a alta prevalência de CAC nos estadios pré-diálise da DRC (48%) e mostrou que 21% dos doentes tinha calcificações severas (definido como  $CAC \geq 400$  Agatston Units (AU)), sendo que no último grupo o índice médio de calcificação era 873AU.(74) O estudo verificou que nos diferentes estadios da DRC a prevalência de CAC não era significativamente diferente, mas a prevalência de CAC severa aumentava à medida que o grau de disfunção renal era maior. Os índices médios de CAC foram de 131, 200.5, 436 e 779 AU para os estadios 2, 3, 4 e 5, respectivamente.(74) Note-se que a prevalência de CAC e a sua severidade aumentam com o avançar da idade, o que está de acordo com o conceito de que a CAC na DRC está relacionada com factores de risco cardiovasculares tradicionais.(74) Por outro lado, os níveis de Interleucina-6 encontravam-se mais elevados nos doentes com calcificação severa, o que suporta a ideia que a inflamação juntamente com a hipertensão, dislipidemia e alterações metabólicas minerais, constitui um factor de risco adicional para a CAC na DRC.(74) Os eventos cardiovasculares, os internamentos e taxa de mortalidade estavam associados à CAC nos doentes com DRC em estadios pré-diálise. A CAC severa estava associada a um menor período livre de internamentos, a mais eventos cardiovasculares e a menor sobrevida.(74) Quando ajustada para a idade e diabetes mellitus, a CAC severa era preditora de eventos cardiovasculares e internamentos.(74) Este estudo alerta para a importância da profilaxia do aparecimento/progressão das calcificações vasculares.(74)

A lesão vascular é provavelmente o factor que relaciona a CAC com as hospitalizações os eventos cardiovasculares.(74) A relação entre a CAC e a aterosclerose obstrutiva foi previamente demonstrada em doentes com DRC.(80) A lesão vascular inclui alterações nas camadas íntima e média da parede das artérias.(74) A alteração da íntima está frequentemente relacionada com processos ateroscleróticos e a lesão na camada média está associada a diabetes mellitus e DRC.(81) A lesão na camada íntima está associada a isquemia como consequência de estenose ou trombose. A lesão na camada média resulta da hipertrofia ventricular esquerda, da redução da pressão diastólica, da diminuição do tempo diastólico e de alterações na perfusão coronária causada pela rigidez arterial.(82) A presença de calcificação arterial em ambas as camadas já foi associada ao aumento da mortalidade na população em diálise.(83)

Dos vários factores que contribuem para o início e progressão da CAC, a concentração sérica de fósforo tem um papel muito importante.(5, 84, 85) O fósforo parece acelerar o desenvolvimento e a progressão da CAC através da sua precipitação passiva e, de forma mais importante, através de processos mediados por células.(85) Em doentes em estadios pré-diálise com níveis séricos de fósforo normais, a associação entre níveis mais elevados de fósforo e o risco de mortalidade foi demonstrado, o que não se verifica para os níveis mais baixos de fósforo, e os níveis de fósforo mais próximos do limite superior da normalidade foram associados à progressão mais rápida da CAC, levando à ideia que o fósforo aumenta a mortalidade através do aumento das calcificações vasculares.(7, 73, 86) É importante referir que foram encontradas calcificações severas das artérias coronárias em doentes em estadios pré-diálise apesar da maioria ter níveis séricos de fósforo dentro dos limites de referência.(7, 87, 88)

Ultimamente temos assistido a um grande aumento de publicações que relacionam o excesso de fósforo e de FGF23 a “*outcomes*” renais e cardiovasculares adversos. Apesar dos estudos apontarem as alterações do metabolismo do fósforo como um alvo terapêutico, é pouco provável que o fósforo sérico seja um biomarcador viável no controlo do metabolismo do fósforo nos doentes com DRC em estadios pré-diálise, uma vez que os efeitos da alteração do fósforo sérico dentro dos limites normais tem repercussões pequenas.(7, 64, 70, 71) Assim, é necessário um biomarcador mais sensível dos distúrbios do metabolismo do fósforo e que tenha um poder maior de definição de risco para “*outcomes*” adversos, principalmente quando os níveis de fósforo são normais, o que se verifica na maior parte do curso da DRC.(10) Segundo estudos epidemiológicos, o FGF23 é o biomarcador que reúne estas condições. Num estudo prospectivo de 227 doentes com DRC sem diabetes mellitus, os níveis elevados de FGF23 foram associados a um aumento de risco de progressão da DRC.(89) Esta associação era independente dos níveis séricos de fósforo e os níveis de FGF23 foram mais preditivos do que o fósforo sérico para a progressão de DRC. Numa população de doentes em hemodiálise, níveis elevados de FGF23 associavam-se a risco aumentado de mortalidade, independentemente dos níveis séricos de fósforo.(90) A relação dose-efeito entre o aumento de FGF23 e a mortalidade foi confirmada num outro estudo, também em doentes em diálise.(91)

Uma vez que a doença cardiovascular é a principal causa de morte em doentes com DRC, é provável que a associação entre o FGF23 e a mortalidade seja mediada pelo aumento do risco cardiovascular.(39, 92) Vários estudos suportam este conceito. Numa população de doentes em pré-diálise com DRC e de indivíduos saudáveis com níveis séricos de fósforo normais, o FGF23 elevado estava independentemente associado com o aumento da massa do ventrículo esquerdo e a uma prevalência significativamente superior de hipertrofia ventricular esquerda.(93) Estes resultados foram confirmados e estendidos a uma população maior e com doentes mais idosos que tinham função renal preservada e nos quais os níveis elevados de FGF23 também estavam independentemente associados à disfunção endotelial e rigidez vascular.(94, 95)

*Seiler et al*, num “*cohort*” com 149 doentes seguidos, em média, durante 4,8 anos, mostraram que níveis séricos de FGF23 mais elevados estavam associados a eventos cardiovasculares em doentes com DRC em estadios pré-diálise. Quando se estratificaram os doentes de acordo com a TFG, níveis plasmáticos superiores de FGF23 estavam relacionados com a diminuição de sobrevida nos estadios precoces da DRC, o que não se verificou para doentes com maior comprometimento da função renal. Relativamente aos níveis de fósforo, o valor prognóstico dos níveis plasmáticos elevados de FGF23 era mais pronunciado para níveis basais de fósforo inferiores a 3,5mg/dl (Figura 1).(96)

## IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DOS NÍVEIS DE FÓSFORO:

O mecanismo subjacente ao risco cardiovascular inerente ao aumento de fósforo não está totalmente esclarecido.(45) Estudos têm sugerido que o fósforo pode aumentar o risco cardiovascular através da promoção da calcificação vascular ou da rigidez vascular periférica.(97-99) No entanto, outros grupos sugerem que níveis mais elevados de fósforo exercem efeito tóxico indirectamente, através da estimulação do FGF23 e PTH ou da inibição do calcitriol.(8, 9, 90) No estudo de Evenepoel *et al*, os baixos níveis de calcitriol eram o único parâmetro significativa e independentemente associado com os elevados níveis séricos de fósforo.(45) Pensa-se que níveis baixos de calcitriol diminuem a contractilidade cardíaca e contribuem para a arteriosclerose e disfunção endotelial.(100, 101) Para além disto, dados clínicos e experimentais indicam que os níveis séricos de fósforo elevados podem acelerar a DRC.(67, 89)

Ainda não existem estudos prospectivos que mostrem um efeito benéfico na morbilidade e mortalidade do controlo de fósforo para níveis séricos específicos através do uso de fármacos captadores de fósforo.

Kestenbaum *et al* (2005) mostraram um aumento do risco de doença cardiovascular para níveis séricos de fósforo maiores que 5,5 mg/dl, num estudo com 3490 doentes com DRC que foram seguidos, em média, durante 2 anos.(7) Neste estudo estimou-se que cada aumento de 1 mg/dl nos níveis de fósforo plasmático está associado a um aumento de 23% do risco de morte.

Evenepoel *et al* sugerem que devem-se considerar medidas de controlo dos níveis de fósforo em estadios muito precoces na DRC.(45) Oliveira *et al* propõem uma alteração às recomendações da K/DOQI e KDIGO, sugerindo o uso de captadores de fósforo nos estadios precoces da DRC mesmo quando os níveis de fósforo estejam dentro dos valores normais.(11)

Russo *et al* elaboraram um estudo de “*cohort*” com 84 doentes não diabéticos, onde incluíram doentes de alto risco cardiovascular, com o objectivo de comparar a progressão da CAC em indivíduos que faziam apenas restrição dietética de fósforo, com aqueles que para além da restrição dietética faziam tratamento com carbonato de cálcio (um captador de fósforo à base de cálcio) e com doentes que para além da restrição dietética recebiam terapêutica com sevelamer (um captador de fósforo que

não contém cálcio).(87) Este estudo mostrou que a CAC é severa nos doentes em pré-diálise que não recebem tratamento com captadores de fósforo e que estes fármacos foram eficazes no atraso da progressão da CAC (o sevelamer de uma forma mais consistente).(87) Este trabalho mostrou ainda que, ao contrário do que acontece com os doentes em diálise, nos estádios pré-diálise os doentes tratados com captadores de fósforo à base de cálcio têm diminuição (e não aceleração) da CAC.(87) Finalmente, este trabalho mostrou que os doentes que não apresentavam CAC no início do estudo, não desenvolveram calcificação coronária ao longo dos dois anos de seguimento, o que sugere que os fármacos captadores de fósforo podem não ser necessários nos doentes em estádios pré-diálise sem CAC e que deverão ser estudados os factores demográficos, bioquímicos e genéticos que protegem os doentes em estádios pré-diálise da CAC.(87)

Também os níveis elevados de FGF23 estão relacionados com calcificações vasculares, com a progressão da DRC e com o aumento da mortalidade, nos doentes a realizar diálise.(89, 90) Sarah Seiler *et al* concluíram que os níveis plasmáticos altos de FGF23 são preditores de ocorrência de eventos cardiovasculares em doentes com DRC que ainda não se encontram em diálise.(96) Se as terapêuticas que reduzem os níveis de FGF23 mostrarem que melhoram os “*outcomes*” dos pacientes com DRC em estádios precoces, o rastreio dos níveis de FGF23 nos estádios pré-diálise poderá ser implementado na actividade dos clínicos. Actualmente, a restrição dietética de fósforo tem sido a estratégia utilizada para diminuir os níveis de FGF23.(14) Hasegawa *et al* sugeriram a utilização de anticorpos que neutralizem o FGF23, o que pode vir a ser justificável se se provar que o FGF23 é directamente tóxico para o rim e para o sistema cardiovascular, e não apenas um biomarcador sensível dos distúrbios do metabolismo do fósforo.(14) Se isto se provar, o bloqueio do FGF23 é particularmente atractivo nos doentes em diálise, nos quais o excesso de FGF23 está fortemente associado ao aumento da mortalidade mas não influencia a excreção de fósforo, uma vez que estes doentes não têm função renal.(90) Apesar do risco de indução de hiperfosfatemia nos doentes em estádios pré-diálise, o uso de anticorpos anti-FGF23 parece ter alguma relevância terapêutica, segundo dados não comentados de Hasegawa *et al*.(14) Apesar de uma dose baixa de anti-FGF23 repor os níveis de calcitriol (inversamente ao que se verifica com doses altas do anticorpo), uma baixa dose de anticorpo só eleva moderadamente os níveis de fósforo, quando comparamos com o aumento

acentuado gerado por altas doses de anticorpo. Uma questão importante e que necessita de investigação adicional, é se os diferentes efeitos na carga de fósforo e nos níveis de calcitriol podem ser dissociados para minimizar o risco de hiperfosfatemia.(69)

Resumindo, a hiperfosfatemia está associada ao aumento da morbidade e mortalidade na DRC em estádios precoces. Esta associação parece ser mediada pelas calcificações cardiovasculares. Assim, são necessários estudos randomizados, multi-cêntricos e com período longo de seguimento para avaliar o efeito do uso precoce de captadores de fósforo nas calcificações cardiovasculares, na progressão da DRC e na morbidade e mortalidade dos doentes com doença renal crónica em estádios pré-diálise.

Por outro lado, também o FGF23 parece ser um alvo terapêutico, uma vez que os seus níveis plasmáticos elevados são preditores de eventos cardiovasculares, para qualquer nível sérico de fósforo.



## REFERÊNCIAS

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
2. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009 Aug(113):S1-130.
3. Daly C. Is early chronic kidney disease an important risk factor for cardiovascular disease? A background paper prepared for the UK Consensus Conference on early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Sep;22 Suppl 9:ix19-25.
4. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998 Apr;31(4):607-17.
5. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug;15(8):2208-18.
6. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension.* 2001 Oct;38(4):938-42.
7. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Feb;16(2):520-8.
8. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007 Oct;72(8):1004-13.
9. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008 Sep;52(3):519-30.

10. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007 Jan;71(1):31-8.
11. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Feb;5(2):286-91.
12. Horl WH. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Aug;19 Suppl 5:V2-8.
13. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jul;16(7):2205-15.
14. Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, Yamazaki Y, Iijima K, Fujita T, et al. Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010 Nov;78(10):975-80.
15. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, Fukumoto S, Hosoya T, Gejyo F, et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2004 Aug;44(2):250-6.
16. Bai X, Miao D, Li J, Goltzman D, Karaplis AC. Transgenic mice overexpressing human fibroblast growth factor 23 (R176Q) delineate a putative role for parathyroid hormone in renal phosphate wasting disorders. *Endocrinology.* 2004 Nov;145(11):5269-79.
17. White K, Evans W, O'Riordan J, Speer M, Econs M, Lorenz-Depiereux B, et al. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nature Genetics.* 2000;26(3):345-8.
18. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, White KE, Sugimoto T, Imanishi Y, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2003 Apr 24;348(17):1656-63.

19. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 May 22;98(11):6500-5.
20. Weber TJ, Liu S, Indridason OS, Quarles LD. Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2003 Jul;18(7):1227-34.
21. Shimada T, Muto T, Urakawa I, Yoneya T, Yamazaki Y, Okawa K, et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology*. 2002 Aug;143(8):3179-82.
22. Bai XY, Miao D, Goltzman D, Karaplis AC. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets R176Q mutation in fibroblast growth factor 23 resists proteolytic cleavage and enhances in vivo biological potency. *J Biol Chem*. 2003 Mar 14;278(11):9843-9.
23. Burnett SM, Gunawardene SC, Bringhurst FR, Juppner H, Lee H, Finkelstein JS. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res*. 2006 Aug;21(8):1187-96.
24. Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1519-24.
25. Saito H, Maeda A, Ohtomo S, Hirata M, Kusano K, Kato S, et al. Circulating FGF-23 is regulated by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and phosphorus in vivo. *J Biol Chem*. 2005 Jan 28;280(4):2543-9.
26. Antoniucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):3144-9.
27. Saito H, Kusano K, Kinosaki M, Ito H, Hirata M, Segawa H, et al. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na<sup>+</sup>-dependent phosphate co-transport activity and 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> production. *J Biol Chem*. 2003 Jan 24;278(4):2206-11.
28. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004 Mar;19(3):429-35.

29. Larsson T, Marsell R, Schipani E, Ohlsson C, Ljunggren O, Tenenhouse HS, et al. Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the  $\alpha 1(I)$  collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology*. 2004 Jul;145(7):3087-94.
30. Basic D, Wagner CA, Hernando N, Kaissling B, Biber J, Murer H. Novel aspects in regulated expression of the renal type IIa Na/Pi-cotransporter. *Kidney Int Suppl*. 2004 Oct(91):S5-S12.
31. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem*. 2006 Mar 10;281(10):6120-3.
32. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006 Dec 7;444(7120):770-4.
33. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*. 2007 Dec;117(12):4003-8.
34. Perwad F, Zhang MY, Tenenhouse HS, Portale AA. Fibroblast growth factor 23 impairs phosphorus and vitamin D metabolism in vivo and suppresses 25-hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -hydroxylase expression in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Nov;293(5):F1577-83.
35. Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, Fukuda K, Nabeshima Y. Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol*. 2003 Dec;17(12):2393-403.
36. Sitara D, Razzaque MS, Hesse M, Yoganathan S, Taguchi T, Erben RG, et al. Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in *Phex*-deficient mice. *Matrix Biol*. 2004 Nov;23(7):421-32.
37. Benet-Pages A, Orlik P, Strom TM, Lorenz-Depiereux B. An FGF23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. *Hum Mol Genet*. 2005 Feb 1;14(3):385-90.
38. Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML, Yu X, Mackenzie DS, Sorenson AH, et al. A homozygous missense mutation in human *KLOTHO* causes severe tumoral calcinosis. *J Clin Invest*. 2007 Sep;117(9):2684-91.

39. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Sep;21(9):1427-35.
40. Ito N, Fukumoto S, Takeuchi Y, Takeda S, Suzuki H, Yamashita T, et al. Effect of acute changes of serum phosphate on fibroblast growth factor (FGF)23 levels in humans. *J Bone Miner Metab*. 2007;25(6):419-22.
41. Burnett-Bowie SM, Mendoza N, Leder BZ. Effects of gonadal steroid withdrawal on serum phosphate and FGF-23 levels in men. *Bone*. 2007 Apr;40(4):913-8.
42. Gupta A, Winer K, Econs MJ, Marx SJ, Collins MT. FGF-23 is elevated by chronic hyperphosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Sep;89(9):4489-92.
43. Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, Herman J, Lien YH, Liu W, et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2005 Jul;46(1):58-67.
44. Wesseling-Perry K, Gales B, Wang H, Elashoff RM, Juppner H, Salusky IB. Skeletal responses to PTH infusion: A comparison between low and high turnover renal osteodystrophy [Abstract]. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(54A).
45. Evenepoel P, Meijers B, Viaene L, Bammens B, Claes K, Kuypers D, et al. Fibroblast growth factor-23 in early chronic kidney disease: additional support in favor of a phosphate-centric paradigm for the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jul;5(7):1268-76.
46. Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, Naveh-Many T. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010 Feb;77(3):211-8.
47. Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1992 Apr;19(4):303-17.
48. Isakova T, Gutierrez O, Shah A, Castaldo L, Holmes J, Lee H, et al. Postprandial mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in early CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar;19(3):615-23.

49. Nishida Y, Taketani Y, Yamanaka-Okumura H, Imamura F, Taniguchi A, Sato T, et al. Acute effect of oral phosphate loading on serum fibroblast growth factor 23 levels in healthy men. *Kidney Int.* 2006 Dec;70(12):2141-7.
50. Xu H, Bai L, Collins JF, Ghishan FK. Age-dependent regulation of rat intestinal type IIb sodium-phosphate cotransporter by 1,25-(OH)(2) vitamin D(3). *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002 Mar;282(3):C487-93.
51. Llach F, Massry SG. On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Oct;61(4):601-6.
52. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11 Suppl 3:22-8.
53. Llach F, Velasquez Forero F. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: pathogenic and clinical aspects. *Am J Kidney Dis.* 2001 Nov;38(5 Suppl 5):S20-33.
54. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, Canalejo A, Sabate L, Fernandez Cruz L, et al. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol.* 1998 Oct;9(10):1845-52.
55. Slatopolsky E, Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 1994 Feb;23(2):229-36.
56. Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR, Luo Q, Pi M, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol.* 2006 May;17(5):1305-15.
57. Bhan I, Shah A, Holmes J, Isakova T, Gutierrez O, Burnett SM, et al. Post-transplant hypophosphatemia: Tertiary 'Hyper-Phosphatoninism'? *Kidney Int.* 2006 Oct;70(8):1486-94.
58. Evenepoel P, Naesens M, Claes K, Kuypers D, Vanrenterghem Y. Tertiary 'hyperphosphatoninism' accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007 May;7(5):1193-200.
59. Coburn JW, Koppel MH, Brickman AS, Massry SG. Study of intestinal absorption of calcium in patients with renal failure. *Kidney Int.* 1973 Apr;3(4):264-72.

60. Silver J, Kilav R, Naveh-Many T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002 Sep;283(3):F367-76.
61. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1997 Apr;29(4):496-502.
62. Vassalotti JA, Uribarri J, Chen SC, Li S, Wang C, Collins AJ, et al. Trends in mineral metabolism: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis*. 2008 Apr;51(4 Suppl 2):S56-68.
63. Slatopolsky E, Bricker NS. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int*. 1973 Aug;4(2):141-5.
64. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2627-33.
65. Hsu CY, Chertow GM. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Aug;17(8):1419-25.
66. Maschio G, Tessitore N, D'Angelo A, Bonucci E, Lupo A, Valvo E, et al. Early dietary phosphorus restriction and calcium supplementation in the prevention of renal osteodystrophy. *Am J Clin Nutr*. 1980 Jul;33(7):1546-54.
67. Ibels LS, Alfrey AC, Haut L, Huffer WE. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. *N Engl J Med*. 1978 Jan 19;298(3):122-6.
68. Alfrey AC. Effect of dietary phosphate restriction on renal function and deterioration. *Am J Clin Nutr*. 1988 Jan;47(1):153-6.
69. Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTH: which comes first in CKD ? *Kidney Int*. 2010 Nov;78(10):947-9.
70. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB, Sr., Gaziano JM, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med*. 2007 May 14;167(9):879-85.



71. Norris KC, Greene T, Kopple J, Lea J, Lewis J, Lipkowitz M, et al. Baseline predictors of renal disease progression in the African American Study of Hypertension and Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Oct;17(10):2928-36.
72. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1996 Mar;27(3):394-401.
73. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2004 Dec;44(6):1024-30.
74. Watanabe R, Lemos MM, Manfredi SR, Draibe SA, Canziani ME. Impact of cardiovascular calcification in nondialyzed patients after 24 months of follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Feb;5(2):189-94.
75. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int*. 2005 Oct;68(4):1815-24.
76. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007 Mar;71(5):438-41.
77. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 2004 Mar 22;164(6):659-63.
78. Garland JS, Holden RM, Groome PA, Lam M, Nolan RL, Morton AR, et al. Prevalence and associations of coronary artery calcification in patients with stages 3 to 5 CKD without cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis*. 2008 Nov;52(5):849-58.
79. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.

80. Mehrotra R, Budoff M, Christenson P, Ipp E, Takasu J, Gupta A, et al. Determinants of coronary artery calcification in diabetics with and without nephropathy. *Kidney Int.* 2004 Nov;66(5):2022-31.
81. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Jul;15(7):1014-21.
82. London GM. Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Sep;14(9 Suppl 4):S305-9.
83. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Sep;18(9):1731-40.
84. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Mar;15(3):770-9.
85. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Dec;15(12):2959-64.
86. Russo D, Corrao S, Miranda I, Ruocco C, Manzi S, Elefante R, et al. Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *Am J Nephrol.* 2007;27(2):152-8.
87. Russo D, Miranda I, Ruocco C, Battaglia Y, Buonanno E, Manzi S, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int.* 2007 Nov;72(10):1255-61.
88. Tomiyama C, Higa A, Dalboni MA, Cendoroglo M, Draibe SA, Cuppari L, et al. The impact of traditional and non-traditional risk factors on coronary calcification in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Sep;21(9):2464-71.
89. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Sep;18(9):2600-8.

90. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2008 Aug 7;359(6):584-92.
91. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Sep;24(9):2792-6.
92. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial*. 2003 Mar-Apr;16(2):101-5.
93. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation*. 2009 May 19;119(19):2545-52.
94. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis*. 2009 Aug;205(2):385-90.
95. Mirza MA, Hansen T, Johansson L, Ahlstrom H, Larsson A, Lind L, et al. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Oct;24(10):3125-31.
96. Seiler S, Reichart B, Roth D, Seibert E, Fliser D, Heine GH. FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Dec;25(12):3983-9.
97. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*. 2000 Sep 29;87(7):E10-7.
98. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Feb;20(2):381-7.
99. Ix JH, De Boer IH, Peralta CA, Adeney KL, Duprez DA, Jenny NS, et al. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;4(3):609-15.

100. London GM, Guerin AP, Verbeke FH, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Feb;18(2):613-20.

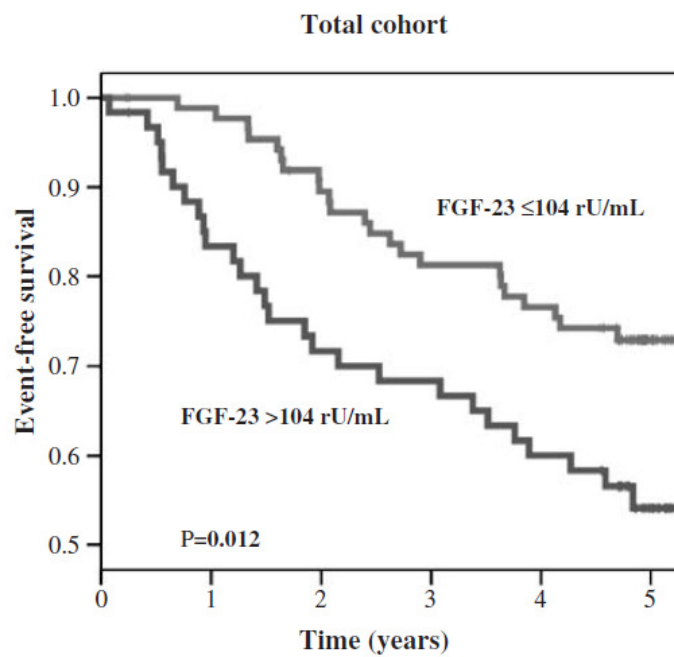
101. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008 Jun;73(12):1355-63.

|                              | TFGe > 60                 | TFGe 45-60                | TFGe 30-45                | TFGe <30                  |
|------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                              | ml/min/1,73m <sup>2</sup> | ml/min/1,73m <sup>2</sup> | ml/min/1,73m <sup>2</sup> | ml/min/1,73m <sup>2</sup> |
|                              | (n = 11)                  | (n = 7)                   | (n = 19)                  | (n = 43)                  |
| TFGe                         | 86,0 ± 21,2               | 52,3 ± 5,3                | 36,4 ± 4,5                | 21,4 ± 5,7                |
| (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) |                           |                           |                           |                           |
| FGF23 (RU/ml)                | 86,2 ± 61,4               | 136,2 ± 69,1              | 224,6 ± 200,1             | 436,0 ± 493,8             |
| PTHi (pg/ml)                 | 48,5 ± 32,1               | 81,9 ± 32,2               | 105,0 ± 48,9              | 195,3 ± 174,5             |
| Pi (mg/dl)                   | 3,2 ± 0,4                 | 2,9 ± 0,6                 | 3,4 ± 0,5                 | 4,0 ± 0,8                 |
| Fe <sub>PO4</sub> (%)        | 12,1 ± 9,1                | 21,2 ± 6,8                | 25,0 ± 12,1               | 38,7 ± 13,9               |

**Tabela 1-** Doseamentos plasmáticos e urinários de acordo com o nível de disfunção renal. FGF23 – factor de crescimento dos fibroblastos 23, Fe<sub>PO4</sub> – excreção fraccional de fosfato, Pi – fósforo, PTHi – hormona paratiróide intacta, TFGe – Taxa de filtração glomerular estimada. As variáveis são expressas em valor médio ± desvio padrão. *Dados da referência 13.*

|                 | CAC > 10 AU<br>(n=56) | CAC ≤ 10 AU<br>(n = 61) | <i>p</i> | CAC ≥ 400 AU<br>(n = 25) | CAC < 400 AU<br>(n = 92) | <i>p</i> |
|-----------------|-----------------------|-------------------------|----------|--------------------------|--------------------------|----------|
| Eventos CV      | 10 (18%)              | 5 (8%)                  | 0,16     | 7 (28%)                  | 8 (8%)                   | 0,017    |
| Hospitalizações | 14 (25%)              | 5 (8%)                  | 0,02     | 10 (40%)                 | 9 (9%)                   | 0,001    |
| Mortalidade     | 4 (7%)                | 0                       | 0,05     | 4 (16%)                  | 0                        | 0,002    |

**Tabela 2-** Ocorrência de eventos cardiovasculares, hospitalizações e mortes num estudo prospectivo de 2 anos, de acordo com o índice de calcificação da artéria coronária no início do estudo. AU- Agatston Units, CAC – calcificação da artéria coronária, CV – cardiovasculares, *n* – número de doentes. *p* – nível de significado estatístico. *Dados da referência 74.*



**Figura 3-** Níveis de FGF23 e sobrevida sem eventos cardiovasculares. Os doentes foram estratificados por níveis plasmáticos de FGF23 ( $\text{FGF23} \leq 104$  e  $\text{FGF23} > 104$  rU/mL). A análise “Kaplan-Meier” com teste “long-rank” revelou diferenças significativas entre os grupos. FGF23 – factor de crescimento dos fibroblastos. *Figura da referência 96, com autorização.*



## **NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA “ARQUIVOS DE MEDICINA”**

### **Escopo e política**

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo a investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Todos os manuscritos são avaliados por membros do corpo editorial e a publicação dos artigos de investigação original, casos clínicos ou séries de casos que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de revisores externos. Os revisores podem propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Será mencionada a avaliação por revisores externos no final dos artigos, quando aplicável.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêem publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

### **Forma e preparação de manuscritos**

#### **TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA**

##### **Artigos de investigação original**

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total).

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

### **Publicações breves**

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

### **Artigos de revisão**

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

### **Comentários**

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura.

Os comentários não devem apresentar resumos.

### **Casos clínicos**

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total).

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

## **Séries de casos**

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total).

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

## **Cartas ao editor**

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

## **Revisões de livros ou software**

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

## **FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS**

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”.

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito.

Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

### **Unidades de medida**

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

### **Abreviaturas**

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

### **Nomes de medicamentos**

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

### **Página do título**

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras)

### **Autoria**

Como referido nos “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.”, a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;

2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual.

3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu os estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

### **Agradecimentos**

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluído bolsas de estudo.

### **Resumos**

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

### **Palavras-chave**

Devem ser indicadas até seis palavras chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

### **Introdução**

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

### **Métodos**

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

### **Análise dos dados**

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de P, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

### **Considerações éticas e consentimento informado**

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial ([www.wma.net](http://www.wma.net)).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

### **Resultados**

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever a principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

### **Apresentação de dados numéricos**

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou  $\chi^2$ , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de P devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de  $P=NS$ ,  $P<0,05$  ou  $P>0,05$ , na medida em que a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em que o valor de P é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como  $P<0,0001$ .

## **Tabelas e Figuras**

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

\*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

## **Discussão**

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

## **Referências**

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

### **1. Artigo**

- Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med 1996;124:980-3.

### **2. Artigo com Organização como Autor**

- The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing, safety and performance guidelines. Med J Aust 1996; 64:282-4.

### **3. Artigo publicado em Volume com Suplemento**

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994; 102 Suppl 1:275-82.

### **4. Artigo publicado em Número com Suplemento**

- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. Semin Oncol 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

### **5. Livro**

- Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

### **6. Livro (Editor(s) como Autor(es))**

- Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.



## 7. Livro (Organização como Autor e Editor)

- Institute of medicine (US). Looking at the future of the Medicaidprogram. Washington: The Institute;1992.

## 8. Capítulo de Livro

- Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: LaraghJH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

## 9. Artigo em Formato Electrónico

- Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases.Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

## **Anexos**

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

## **Conflitos de interesse**

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

## **Autorizações**

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

## SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail ([secretaria@arquimed.org](mailto:secretaria@arquimed.org)).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074379) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA

Faculdade de Medicina do Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

## **CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS**

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

## **MANUSCRITOS ACEITES**

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word ©, formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.